

Der **Wunderheiler** aus Mexiko

Ein abgerissenes Bein wächst nach, eine zerstörte Leber regeneriert sich wieder: Was wie Zauberei anmutet, ist eine im Tierreich durchaus verbreitete Fähigkeit. Warum können das Menschen nicht? Oder anders gefragt: Werden das Menschen eines Tages können? Antworten darauf suchen Forscher um **ELLY TANAKA** am **MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR MOLEKULARE ZELLBIOLOGIE UND GENETIK** in Dresden. Ihr Untersuchungsobjekt trägt den Namen Axolotl und sieht aus wie ein Relikt aus längst vergangener Zeit.

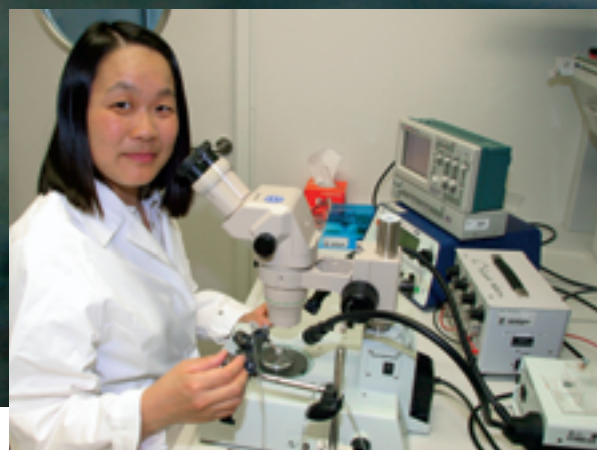
FOTOS: MPI FÜR MOLEKULARE ZELLBIOLOGIE UND GENETIK



Die Tiere gleichen ihrem eigenen Wachsabguss. Gelblich gefärbt, mit rosa, in Büscheln vom Kopf abstehenden Kiemen wirkt der *Axolotl* eigenartig unfertig – so, als hätte eine riesige Kaulquappe vergessen, sich zum Frosch zu entwickeln. Kaum zu glauben, dass die aus Mexiko stammende Salamanderart bereits seit fast 200 Jahren ein attraktives Objekt biologischer Forschung ist. Doch die Verwandten von Molchen und Fröschen haben Fähigkeiten, für die sich Biologen interessieren, seitdem Alexander von Humboldt im 19. Jahrhundert die ersten Exemplare nach Europa mitbrachte (siehe Kasten auf Seite 44).

„Salamander sind in Sachen Regeneration die Champions unter den Wirbeltieren“, sagt Elly Tanaka vom Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden. Selbst ein ausgewachsener, fußlanger Axolotl ist noch in der Lage, ein abgeschnittenes Bein, den kompletten Schwanz, ein Stück Kiefer, ein verlorenes Auge oder sogar Teile des Herzens innerhalb weniger Wochen nachwachsen zu lassen.

Das Interesse an dieser verblüffenden Regenerationsfähigkeit der Amphibien wird durch aktuelle Entwicklungen noch verstärkt. Denn auch Menschen besitzen nach neueren Forschungsergebnissen in vielen Organen von der Leber bis zum Gehirn au-



Niedliches Monster: Der Axolotl gehört in Sachen Regeneration zu den Champions – und wird ob dieser Eigenschaft von Forschern wie Elly Tanaka sehr geschätzt.



Bergewöhnliche Zellen, die möglicherweise zur Regeneration fähig sind. Welches Potenzial diese so genannten Stammzellen wirklich haben, muss sich freilich erst noch zeigen (siehe Kasten auf Seite 44). Ein Blick in die Unfallstationen der Kliniken zeigt, dass die menschlichen Reparaturfähigkeiten im Vergleich zum Axolotl normalerweise ausgesprochen begrenzt sind. Die Frage ist deshalb nach Elly Tanaka: „Wenn die Tiere das können, warum können Menschen das nicht?“

Deshalb verfolgen auch eine Reihe von Forschern in den Kliniken, die sich für menschliche Stammzellen interessieren, aufmerksam die Antwort, die Tanakas Dresdner Gruppe zusammen mit einer kleinen Gemeinde aus weltweit einem Dutzend Labors an den Salamander-Verwandten zu geben versucht. Denn auch wenn der Axolotl sich offenbar seit 350 Millionen Jahren nicht groß verändert hat, spricht einiges dafür, dass gewisse Grundprinzipien der Reparatur so alte Erfindungen der Natur sind, dass sie auch im Körper eines Menschen immer noch ganz ähnlich ablaufen – oder besser: ablaufen könnten, wenn nicht Menschen und andere Säugetiere offenbar irgendwann die Fähigkeit zur Regeneration weitgehend aufgegeben hätten. Derzeit wollen Stammzellforscher herausfinden, ob Säugetiere dieses Potenzial endgültig verloren haben, oder ob es lediglich unterdrückt ist –

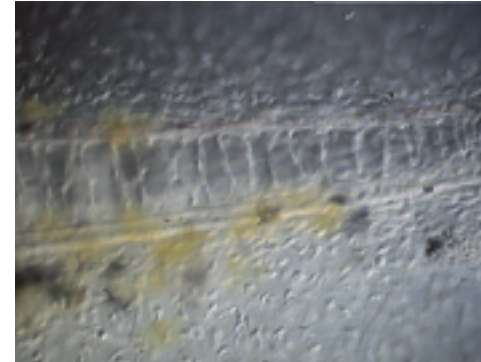
und vielleicht wieder geweckt werden könnte.

Doch bevor die Forscher Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen Mensch und Schwanzlurch genauer verstehen, wollen Tanaka und ihre Kollegen erst einmal begreifen, was im Körper eines Axolotl passiert, wenn er beispielsweise nach der Attacke eines Fressfeindes die Hälfte seines Schwanzes verliert. Axolotl können übrigens nicht wie Eidechsen ihr zappelndes Schwanzende selbst abwerfen, etwa um einen Vogel abzulenken, der es auf sie abgesehen hat. Was bei einer Eidechse dann nachwächst, ist nur ein aus Bindegewebe bestehender Pseudoschwanz, dem Knochengerüst und Rückenmark fehlen. Beim Axolotl ist das anders: Wenn das Tier seinen Schwanz verliert, wächst ein komplettes, neues Schwanzende nach – mitsamt Rückgrat, Nerven, Muskulatur und Blutversorgung.

EIN „ZELLKLOSS“ GEWINNT STRUKTUR

An jungen, nur wenigen Zentimeter langen Exemplaren haben Wissenschaftler in den vergangenen Jahrzehnten unter dem Mikroskop mitverfolgt, was bei einer Verletzung im Bereich der Wunde passiert. Der Start ist nicht ungewöhnlich: Dort, wo die Wunde entsteht, verschließen Blutgerinnsel schnell die beschädigten Blutgefäße. Bereits innerhalb von sechs Stunden kriechen Hautzellen

vom Rand der Wunde über die verletzte Stelle und wachsen zu einem dünnen Häutchen zusammen. Unterhalb dieses Häutchens geht es dann auf den ersten Blick ziemlich chaotisch zu: Scheinbar ohne jede Ordnung wandern aus dem am Stumpfende liegenden Gewebe einige 100 bis 1000 Zellen an die Kante des Stumpfes und bilden dort einen un-

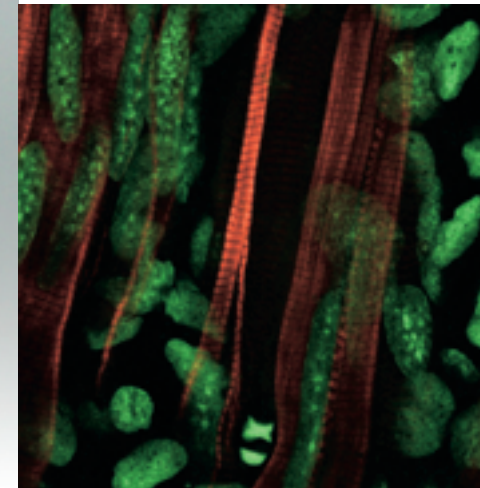


förmigen Zellpfropf, Blastem genannt. Zuerst vermehren sich die Zellen einige Tage, bis es mehr als 100 000 sind. Dann formt sich aus dem ungeordneten Zellkloß innerhalb von zwei Wochen die innere Struktur eines neuen Schwanzes: Rückgrat, Rückenmark und Muskulatur finden ihren Platz. Zwar erreicht er die volle Größe je nach Alter des Tieres erst Monate später, doch der Schwanz ist bereits nach zwei Wochen mit allen Details ausgestattet.

Elly Tanaka kennt diese Phasen genau, Schwarz-Weiß-Aufnahmen

der Mikroskopbilder schmücken auch ihr Büro im Dresdener Labor. Doch was die Gruppe der jungen Amerikanerin jetzt interessiert, lässt sich auch durch das stärkste Mikroskop nicht fotografieren. „Wir wollen wissen, woher die Zellen die Informationen erhalten, was sie zu tun haben“, sagt sie.

Das Endergebnis der Regeneration ist der Beweis, dass es ein perfekt funktionierendes Timing gibt: Er-



▲ Konfokale Rekonstruktion des Schwanzmuskels des Axolotl. Die Muskelzellen sind mit einem muskelspezifischen Myosin-Antikörper rot und die Zellkerne mit einem anderen Farbstoff grün gefärbt. ◀ Durchsichtig wie Glas erscheint der Schwanz eines jungen Axolotl beim Blick durch ein Mikroskop. Hier ist die Unterteilung des knorpelartigen Rückgrats in mehrere Segmente sichtbar; bei noch stärkerer Vergrößerung lässt sich in der umgebenden Muskulatur sogar das Verhalten einzelner Zellen verfolgen.

satzzellen werden zum richtigen Zeitpunkt zur Wunde gerufen, vermehren und entwickeln sich zum passenden Ersatz und hören schließlich auf zu wachsen, wenn das Organ ersetzt ist. Doch woher „weiß“ eine mitten in einem Zellkloß steckende Zelle, wie sie sich zu verhalten hat? Woher weiß sie, dass sie zum Teil eines Schwanzendes und nicht zu einer Kieme heranwachsen soll? Gibt es „jemanden“, der die Planung koordiniert?

Was immer auch die Antworten im Detail sein werden, klar ist schon jetzt: Die Kommunikation spielt eine zentrale Rolle. Regeneration setzt voraus, dass Zellen untereinander eine Vielzahl von Signalen und Informationen austauschen. Und die Vermutung liegt nahe, dass auch die Zellen im Schwanz eines Axolotl die bisher entdeckten, üblichen Kommunikationsmethoden der Natur verwenden. Botschaften werden entweder direkt über Kontakte von Zelle zu Zelle ausgetauscht oder von einem Absender als Moleküle wie Hormone und Botenstoffe auf den Weg gebracht. In diesem Fall besitzen die Empfänger spezielle Antennen (Rezeptoren), die diese Moleküle abfangen können. Das Signal dieser Anlagerung wird dann in das Innere der Empfänger-Zellen eingespeist und

führt dort oft über eine Kaskade von Zwischenschritten und Verzweigungen zu Änderungen des Stoffwechsels und der Genaktivität. Kurz: Die Zelle verändert als Antwort auf das Signal ihr Verhalten und ihre Eigenschaften.

Doch mit dieser allgemeinen Beschreibung ist die Dresdener Max-Planck-Forscherin nicht zufrieden. Sie will wissen, welche Botenstoffe und Rezeptoren Axolotl verwendet und wie die Entwicklungsprozesse miteinander verknüpft sind. „Erst wenn wir die Identität der Botenstoffmoleküle genau kennen, lässt sich vergleichen, ob menschliche Zellen noch dieselben Stoffe benutzen“, sagt Elly Tanaka.

BLUTGERINNUNG LIEFERT STARTSIGNAL

Erste Kandidaten sind bereits identifiziert. Den Stand des Wissens hat Tanaka vergangenes Jahr selbst in einem Artikel für die Fachzeitschrift CELL beschrieben. „Wir wissen, dass die Blutgerinnung den Startschuss für die Regeneration gibt“, erklärt sie. Wenn Blut mit verletztem Gewebe in Kontakt kommt, werden Enzyme aktiviert, die im Serum gelöste Proteine spalten, sodass diese klebrig werden und zu einem Pfropf gerinnen. Diese Gerinnsel setzen offenbar gleichzeitig ein Hormon frei, das den im gesunden Gewebe sitzenden Zellen signalisiert, dass es in der Nachbarschaft etwas zu reparieren gibt, und das diese Zellen gleichzeitig an



ALS JUGENDLICHER ALT WERDEN

Axolotl gibt es in vielen Farben von gelblichem Weiß bis fast Schwarz. Doch alle Farbvarianten stammen ursprünglich von einer einzigen Art ab, die in einem Seen- und Kanalgebiet am heutigen Stadtrand Mexico Citys lebt. In freier Natur gehören Axolotl zu den gefährdeten Tierarten, allerdings nutzen Forscher und Aquarienfremde ausschließlich Nachzuchten.

Was Wissenschaftler an den Tieren fasziniert, ist nicht nur die Fähigkeit zur Regeneration. Hinzu kommt eine biologische Besonderheit, die so genannte Neotenie. Normalerweise entwickeln sich Amphibien wie Frösche, Lurche und Molche in zwei Stufen: Aus den Eiern schlüpfen Larven, die sich nach einiger Zeit zu erwachsenen Tieren umwandeln – aus Kaulquappen werden Frösche. Doch Axolotl verbringen ihr gesamtes Leben als Larve: Die Tiere behalten die Kiemen und den Flossensaum am Schwanz und leben dauerhaft im Wasser, während andere Salamanderarten irgendwann Lungen entwickeln und als erwachsene Tiere an Land gehen. Axolotl werden sogar als Larven geschlechtsreif und sind ausgesprochen langlebig, 25 Jahre sind in Gefangenschaft durchaus möglich.

Die Ursache der Reifungshemmung ist ein genetisch bedingter Mangel an Reifungshormonen, die normalerweise von der Schilddrüse hergestellt werden. Füttert man Axolotl mit solchen Hormonen, reifen sie zu erwachsenen Tieren heran und gehen wie die nahe verwandten Tigersalamander an Land.

Muskelfasern einen knallroten Farbstoff zu injizieren, der ihr Verhalten nicht beeinflusst. Dann haben die Forscher junge, zwei bis drei Zentimeter lange Tiere betäubt und ihnen dann schmerzfrei ein Stück des Schwanzes abgeschnitten.

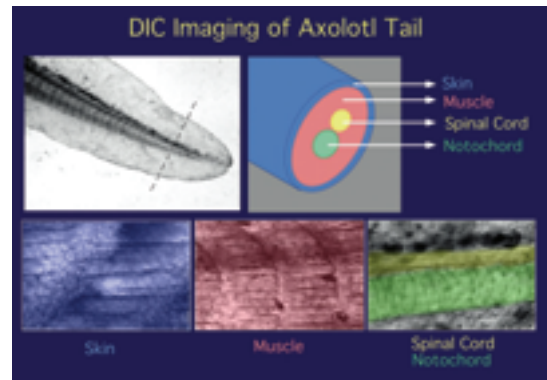
Im intakten Muskel sind normalerweise mehrere Einzelzellen zu einer Riesenzelle, einer Muskelfaser, miteinander verschmolzen. Dank der Färbung konnte die Gruppe beobachten, dass sich eine einzelne verletzte Muskelfaser zuerst zusammenzieht. Wenn die Faser überlebt, löst sich der Verbund innerhalb von fünf Tagen auf – und die Riesenzelle zer-



den Ort der Verletzung lockt. Noch rätseln die Forscher über die Natur des Stoffs. Aber Tanaka weiß, dass es eine zumindest sehr ähnliche Substanz auch im Blut von anderen Tierarten gibt, etwa bei jungen Horn-tieren wie Kälbern.

„Wir haben dieses Molekül eingegrenzt und hoffen, es in den nächsten Monaten identifizieren zu können“, sagt Tanaka. Spannend wird sein, ob beim Menschen ein ähnliches Hormon existiert und welche Wirkung es gegebenenfalls hat.

Die Forscher wissen bereits, dass Muskel- und bestimmte Nervenzellen Rezeptoren für das Wundsignal besitzen müssen. Bereits vor einigen Jahren konnte Elly Tanaka zusammen mit ihren Mitarbeitern Karen Echeverri und Jonathan Clarke mitverfolgen, wie sich Muskelzellen nach einer Verletzung verhalten. Der Trick: Die Gruppe hatte einen Weg gefunden, einzelnen, noch intakten



Larven von Albinovarianten des Axolotl (oben im Bild ein erwachsenes Tier) eignen sich besonders gut für mikroskopische Untersuchungen, weil kaum Farbstoffe in der Haut den Blick ins Innere blockieren. Speziell ausgerüstete Mikroskope (DIC, „Differential Interference Contrast“) erlauben es, durchsichtige Gewebe wie Haut, Muskulatur oder Rückenmark ohne Farbstoffe voneinander zu unterscheiden.

fällt wieder in etwa ein Dutzend Einzelzellen; die Muskelzellen gehen gleichsam ein Stück ihres Entwicklungsweges zurück. „Dedifferenzierung“ nennen Wissenschaftler diesen Prozess. Und die verjüngten Muskelzellen beginnen anschließend in einer Karawane zur Schnittkante zu

wandern, wo sie zusammen mit anderen Zellen das Blastem im Spalt zwischen verletztem Muskel und Deckhäutchen anwachsen lassen. Dort treffen sie auch auf Vorläufer von Nervenzellen. Diese Zellen entstehen anders als Muskelzellen nicht durch Rückentwicklung von reifen Nervenzellen, sondern rekrutieren sich aus unreifen „Vorläufer“-Zellen, die eingestreut im Rückenmark der Tiere sozusagen ständig in Bereitschaft liegen.

Wenn die Zellen in das Blastem eingewandert sind, müssen sie sich orientieren und untereinander die Aufgaben verteilen. Wo soll Muskel hin, wo soll Nervengewebe entstehen? „Offenbar fällt diese Entscheidung in mehreren Schritten“, vermutet Tanaka. Der erste Schritt scheint zu sein, dass die Muskelabkömmlinge durch kleine Tentakel wieder Kontakt zu ihren Nachbarn aufneh-

STAMMZELLEN

Um die Regenerationsfähigkeit des Menschen gibt es derzeit eine heftige Kontroverse. Seit etwa 1998 berichten eine Reihe von Forschergruppen, dass „adulte Stammzellen“ im Körper von Erwachsenen erstaunliche Fähigkeiten haben. Danach sitzen solche Zellen etwa in Knochenmark, Gehirn, Darm, Muskel, Haut und Leber. Nach einigen bisherigen Schilderungen scheinen insbesondere Stammzellen aus Gehirn und Knochenmark sehr wandlungsfähig zu sein. Im Sommer 2000 berichteten beispielsweise schwedische Forscher, dass sich die Abkömmlinge tierischer Hirn-Stammzellen nahtlos in Herz, Leber, Muskel oder Darm einfügen können. Und im Februar 2001 schilderten US-Wissenschaftler, dass es ihnen gelungen war, aus Blutstammzellen aus dem Knochenmark neue Herzmuskelzellen zu züchten. Mancher Experte hoffte bereits, dass die Fähigkeiten der adulten Stammzellen die Forschung an embryonalen Stammzellen, die aus Embryonen gewonnen werden müssen, überflüssig machen könnte.

Doch mittlerweile gibt es Widerspruch. Mehrere Forschergruppen sind mittlerweile daran gescheitert, aus Blutstammzellen etwas anderes als neue Blutzellen entstehen zu lassen. Noch ist nicht klar, was diese Widersprüche erklärt. Waren da einige Teams anfangs schlicht zu leichtgläubig? Oder gibt es Unterschiede in den Versuchen, die die scheinbar schwankende Wandlungsfähigkeit der Zellen erklären könnte? Diese Fragen gilt es in den nächsten Jahren zu beantworten.

men. Eine Zeitlang haben die Zellen sogar die Fähigkeit, sich auch in ganz andere Zelltypen umzuwandeln. Vor zwei Jahren fanden Tanaka und Echeverri beispielsweise heraus, dass auch die Zellen aus dem Nervensystem sich zu Muskeln und Knorpel umwandeln konnten. Allerdings scheinen solche Rollenwechsel während der Regeneration nur selten vorzukommen: „Offenbar behalten die meisten Zellen eine Erinnerung an ihre Abstammung und nur einige nutzen ihre Plastizität“, sagt Elly Tanaka.

ENTWICKLUNG SCHON FRÜH FESTGELEGT

Welchen Entwicklungsweg eine Zelle einschlägt, hängt auch von ihrer Nachbarschaft ab, glaubt die Wissenschaftlerin. Diese Orientierung passiert aber offenbar recht früh. Bereits vor Jahren haben Forscher Blasteme eines Beinestumpfes zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf andere Körperregionen eines Axolotl transplantiert. Diese Experimente zeigten, dass schon ein aus nur etwa 10 000 Zellen bestehendes Blastem, das also längst noch nicht ausgewachsen ist, „weiß“, dass es einmal ein Bein werden soll.

Die Kenntnis der Abfolge hilft den Forschern auch dabei, präziser nachzuhaken, warum die Regenerationsfähigkeit von Säugern wesentlich begrenzter ist. Andere Wissenschaftlergruppen haben bereits herausgefunden, dass Zellen im Nervensystem von Säugetieren bestimmte Signalstoffe produzieren, die etwa nach Verletzungen des Rückenmarks gezielt die Regeneration behindern. Werden diese Hormone bei Ratten beispielsweise durch Antikörper gezielt blockiert, können Nervenzellen Rückenmarksverletzungen erheblich besser reparieren. Erste Versuche deuten laut Tanaka darauf hin, dass auch der Axolotl ganz ähnliche Moleküle verwendet, die aber offenbar eine andere Funktion haben. Das ist nur einer der Hinweise, dass tatsächlich ein Rest der Fähigkeiten des Axolotl auch im menschlichen Körper stecken könnten. KLAUS KOCH

HAMAMATSU
solutions for:

- Video Enhanced Contrast Microscopy
- Near Infrared Imaging
- Fluorescence Detection
- Luminescence Detection
- High Resolution Imaging
- **Macroscopic Imaging**
- Imaging Systems
- Automated Microscopic Imaging Systems
- Time Resolved Spectroscopy

Next Generation AEQUORIA
New darkbox system for timelapse recording.

- Motorized Focus Drive
- 5 pos Emission Filter Wheel
- Ventilation & Guide Through
- Heated Image Plane
- Indirect adjustable Illumination
- All Features Computer Controlled Through RS-23

- In-vivo Luminescence
- Plant/Bacteria Luminescence Observation
- Aequorin Ca²⁺ Measurement
- Non-invasive Cancer Treatment and Observation
- Chemiluminescence and Fluorescence for Blottings/Gels
- In-vivo & In-vitro Fluorescence
- MTP-Reader Applications

Photon is our business

Hamamatsu Photonics Deutschland GmbH
Arzbergerstraße 10, D-82211 Herrsching
Tel.: +49 (0) 8152 375 200, Fax: +49 (0) 8152 375 222
e-mail: info@hamamatsu.de, www.hamamatsu.de